

网络出版时间:2017-03-31 16:08

DOI:10.13207/j.cnki.jnwfufu.2017.05.003

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20170331.1608.006.html>

20%恩诺沙星注射液的制备及稳定性研究

崔耀明¹, 成建国², 林莉², 向瑞平¹, 冶冬阳³

(1 河南牧业经济学院, 河南 郑州 450000; 2 河南普尔泰动物药业有限公司, 河南 郑州 450000;

3 西北农林科技大学 动物医学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘要] 【目的】用葡甲胺、聚乙二醇 400 作为助溶剂制备较低 pH 值的 20% 恩诺沙星注射液, 并考察其稳定性, 为临床应用提供理论依据。【方法】用正交试验 $L_9(3^3)$ 筛选最佳溶剂条件, 按制剂通则试制备 20% 恩诺沙星注射液, 用 HPLC 法测定恩诺沙星含量, 并通过温度加速试验、光加速试验及长期放置试验考察其稳定性。【结果】确定恩诺沙星注射液的配制处方为: 恩诺沙星 100 g, 聚乙二醇 400 为 100 mL, 葡甲胺 100 g, 20% 氢氧化钠溶液适量(调节 pH 9.5~10.5), 注射用水加至 500 mL。稳定性试验结果表明, 20% 恩诺沙星注射液试制品外观均为淡黄色, 澄清, pH 值 9.5~10.5, 含量 98.0%~102.0%, 均符合 2010 年版兽药典规定, 产品质量稳定可控, 有效期可暂定为 2 年。【结论】20% 恩诺沙星注射液处方设计合理, 制备工艺可控, 质量稳定可靠。

[关键词] 恩诺沙星注射液; 制备; 稳定性; HPLC

[中图分类号] S859.5⁺3

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2017)05-0015-06

Preparation and stability of 20% enrofloxacin injection

CUI Yaoming¹, CHENG Jianguo², LIN Li²,
XIANG Ruiping¹, YE Dongyang³

(1 Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou, Henan 450000, China;

2 Henan Puertai Animal Pharmaceutical co., LTD, Zhengzhou, Henan 450000, China;

3 College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: 【Objective】The 20% enrofloxacin injection with low pH was prepared using meglumine, polyethylene glycol 400 as co-solvents to provide theoretical basis for its clinical application. 【Method】The best solvent conditions were selected by orthogonal test $L_9(3^3)$. The 20% enrofloxacin injection was manufactured according to the general rules of injection. The stability of the manufacturing technology was inspected through the temperature acceleration test, the light acceleration test and the long-term test. The content of enrofloxacin was determined by HPLC method. 【Result】The best solvent conditions of the enrofloxacin injection liquid were enrofloxacin 100 g, polyethylene glycol 400 100 mL, meglumine 100 g, 20% sodium hydroxide solution (adjusting pH to 9.5—10.5), and injection water to 500 mL. The stability test showed that 20% enrofloxacin injection product was light yellow and clear clarity with pH of 9.5—10.5 and content of 98.0%—102.0%, which met the requirements of Veterinary Pharmacopoeia 2010 edition. The product was stable and controllable with validity of 2 years. 【Conclusion】The 20% enrofloxacin injection had the characteristics of rational prescribing design, controllable manufacturing technology, as well as stable and reliable quality.

Key words: enrofloxacin injection; manufacturing technology; stability; HPLC

[收稿日期] 2016-03-04

[作者简介] 崔耀明(1962—), 男, 河南郑州人, 副教授, 主要从事兽医药理和兽药制剂工艺研究。E-mail: mzh-yaolilan@163.com

恩诺沙星为人工合成的第 3 代喹诺酮类抗菌药物,又名乙基环丙沙星,为畜禽和水产专用喹诺酮类抗菌药,它具有广谱抗菌活性,代谢产物环丙沙星仍具有抗菌作用^[1-2]。兽医临床中使用的恩诺沙星注射液存在浓度低、稳定性不足、刺激性大、注射易产生疼痛等问题^[3-4]。恩诺沙星的化学结构表现为酸碱两性,在稀碱性溶液中有较高的溶解性,但高浓度溶液只有在较高的 pH(pH 12 左右)环境下才能稳定^[5],这样就会引起强烈刺激和注射疼痛,应用实践中也发现由于注射刺激和疼痛引起小猪、禽类、宠物出现严重不适和致残^[6-9]。为此,本研究制备了高浓度低 pH 的 20%恩诺沙星注射液,并对其稳定性进行了考察,以期为临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 供试药品与试剂

恩诺沙星标准品(中国兽医药品监察所,含量 99.8%,批号 H20120604);恩诺沙星原料药物(泰安力格生物技术有限公司,含量 99.0%,批号 FB20120206);葡甲胺(武汉鑫华远科技发展有限公司,批号 20120701);聚乙二醇 400(批号 20120603)、磷酸(批号 20120308),均由天津市科密欧化学试剂有限公司提供;氢氧化钠(批号

20120915)、三乙胺(批号 20120430)、乙腈(批号 334029-05317),均由天津市四友精细化学品有限公司提供。

1.2 主要仪器设备

KGF6/5-10 型拉丝灌封机(上海宏巍制药机械厂);AM-1.2 安瓿检漏灭菌柜(张家港市神农药械有限公司);LabTech-LC600 型 C18(5 μ m, 4.6 mm $\times$ 150 mm)高效液相色谱仪(北京莱伯泰科仪器有限公司);型号 YP-150GSP 药品稳定性试验箱(上海市百典仪器厂);型号 HWS-150 恒温恒湿培养箱(北京科伟永兴有限公司);AUW220D 全自动电子天平(日本岛津);YB-II 澄明度检测仪(天津市新天光分析仪器技术有限公司);PB-10/C 酸度计(德国赛多利斯)。

1.3 20%恩诺沙星注射液的制备工艺

1.3.1 混合溶剂优化正交试验 选定对制备 20%恩诺沙星溶液影响较显著的葡甲胺、聚乙二醇 400、pH 值 3 个因素,将处方中葡甲胺和聚乙二醇 400 按照不同比例配制溶液,在一定的 pH 值条件下存放 30 d,观察其外观性状有无变化。以能完全溶解、溶液澄清且无结晶析出等为判定指标,设计正交试验,正交试验的因子及水平见表 1。

表 1 混合溶剂优化正交试验设计的因素及水平 $L_9(3^3)$

Table 1 Mixed solvent optimization factor levels by orthogonal design $L_9(3^3)$

水平 Levels	葡甲胺(A)/% Meglumine	聚乙二醇 400(B)/% Polyethylene glycol 400	pH(C)
1	10	10	8.5~9.5
2	15	15	9.5~10.5
3	20	20	10.5~11.5

1.3.2 恩诺沙星注射液的试制 取适量注射用水加热至 80 $^{\circ}$ C,加入处方量葡甲胺搅拌溶解,再加入处方量的聚乙二醇 400 搅拌溶解后加入恩诺沙星搅拌溶解,用适量 20%氢氧化钠溶液滴加至澄清,搅拌均匀,测定 pH 值,粗滤、精滤、充氮气灌封,121 $^{\circ}$ C 热压灭菌 20 min,灯检,包装。

1.3.3 恩诺沙星含量的测定 恩诺沙星含量测定参考《中华人民共和国兽药典》2010 年版一部^[10]的方法。

色谱条件:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以 25 mmol/L 磷酸溶液(用三乙胺调节 pH 值至 3.0)-乙腈(体积比为 83:17)为流动相;检测波长为 278 nm;进样量为 20 μ L;流速为 1.0 mL/min。理论塔板数按恩诺沙星峰计算不低于 2 500。

测定方法:精密量取恩诺沙星适量,用流动相稀

释制成 0.05 mg/mL 恩诺沙星溶液,摇匀。精密量取 20 μ L 注入液相色谱仪,另取恩诺沙星对照品同法测定,按外标法以峰面积计算恩诺沙星含量。

标准曲线的绘制:精密称取恩诺沙星标准品 0.05 g,用流动相溶解并稀释至 50 mL 作为标准品溶液,分别精密量取标准品溶液 4.0,3.5,3.0,2.5,2.0,1.5,1.0 mL,用流动相稀释至 50 mL,配成质量浓度分别为 0.08,0.07,0.06,0.05,0.04,0.03,0.02 mg/mL 溶液,按照上述色谱条件进行分析,以峰面积(y)为纵坐标,标准品溶液质量浓度(x)为横坐标绘制标准曲线。

精密度试验:取恩诺沙星对照品溶液,按照上述色谱条件进行分析,重复进样 6 次,计算恩诺沙星的峰面积及 RSD 值。

回收率试验:按照处方比例配制含恩诺沙星为

标示量的 80%,100%,120% 3 个水平的供试品,分别编为 1,2,3,按照含量测定方法配制成质量浓度分别为 0.04,0.05,0.06 mg/mL 进行加样回收,计算回收率。回收率=实测药物含量/实际投药量×100%。

1.4 20%恩诺沙星注射液的稳定性试验

按照《中华人民共和国兽药典》2010 年版一部^[10]附录“兽药稳定性试验指导原则”中的稳定性试验方法,进行了 6 个月的温度加速试验、10 d 的光加速试验、24 个月放置时间试验。按照“原料药及制剂稳定性重点考察项目表”,选定了外观性状、澄明度、pH 值及恩诺沙星含量为考察内容,对试制的 3 个批号(规格为 10 mL:2.0 g,3 个批次的批号分别为 20120801、20120802、20120803,由河南普尔泰动物药业有限公司试制并提供)的恩诺沙星注射液进行稳定性试验。

1.4.1 温度加速试验 将供试品置于恒温恒湿培

养箱中,调节温度(40±2)℃,相对湿度(75±5)%放置 6 个月,试验期间每月取样 1 次,对稳定性重点考察项目进行检测。

1.4.2 光加速试验 在室温条件下,将供试品去除外包装置于药品稳定性试验箱中,调节照度在(4 500±500) lx 的条件下放置 10 d,于第 0,5,10 天取样,按照稳定性重点考察项目进行检测。

1.4.3 放置时间试验 供试品置于恒温恒湿培养箱中,调节温度(25±2)℃,相对湿度(60±10)%放置 24 个月,分别于 0,3,6,9,12,18,24 个月取样,按照稳定性重点考察项目进行检测,以确定该兽药的有效期。

2 结果与分析

2.1 20%恩诺沙星注射液的制备工艺

2.1.1 混合溶剂最优配比及其影响因素 混合溶剂优化正交试验结果见表 2。

表 2 混合溶剂优化正交试验 L₉(3³) 结果
Table 2 Mixed solvent dosage proportion screening L₉(3³) orthogonal results

试验分组 Grouping experiment	葡甲胺(A) Meglumine	聚乙二醇 400(B) Polyethylene glycol 400	pH(C)	性状 Character
1	1	1	1	2 d 析出大量结晶 2 d bulk crystallization precipitation
2	1	2	2	5 d 析出大量结晶 5 d bulk crystallization precipitation
3	1	3	3	11 d 析出少量结晶 11 d precipitate a small amount of crystallization
4	2	1	2	17 d 析出大量结晶 17 d bulk crystallization precipitation
5	2	2	3	21 d 析出少量结晶 21 d precipitate a small amount of crystallization
6	2	3	1	2 d 析出大量结晶 2 d bulk crystallization precipitation
7	3	1	3	30 d 无结晶析出 30 d no crystallization precipitation
8	3	2	1	2 d 析出大量结晶 2 d bulk crystallization precipitation
9	3	3	2	30 d 无结晶析出 30 d no crystallization precipitation

由表 2 可知,A3B3C2 为最佳配比条件,即按照 20%葡甲胺、20%聚乙二醇 400、pH 值 9.5~10.5 配制恩诺沙星溶液,在存放过程中溶液澄清透明,无结晶析出,无色变,符合注射液制剂通则。由此,确定恩诺沙星注射液的配制处方为:恩诺沙星 100 g、聚乙二醇 400 为 100 mL、葡甲胺 100 g、20%氢氧化钠溶液适量(调节 pH 9.5~10.5),注射用水加至 500 mL。

2.1.2 20%恩诺沙星注射液制备工艺的确定 依据正交试验结果,设计 20%恩诺沙星注射液的制备工艺:量取适量的注射用水加热至 80℃,加入处方量的葡甲胺搅拌溶解,再加入处方量的聚乙二醇 400 搅拌溶解后加入恩诺沙星搅拌溶解,用适量 20%氢氧化钠溶液滴加至澄清,搅拌均匀,调节 pH 值至 9.5~10.5,粗滤、精滤、充氮气灌装,121℃热压灭菌 20 min,灯检,包装。

2.1.3 注射剂中恩诺沙星含量的测定 用恩诺沙星含量测定方法求得线性回归方程为 $y = 10\,000\,000x + 0.785\,7$, $R^2 = 1.000\,0$,线性范围为 0.02~0.08 mg/mL(图 1)。

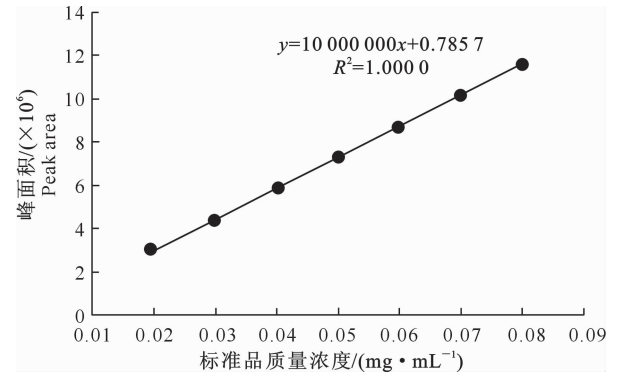


图 1 恩诺沙星标准曲线图

Fig. 1 The standard curve of enrofloxacin

精密度试验($n = 6$)测得平均峰面积为 7 233 515.7,RSD 值为 0.03%,小于 1.50%(表 3);回收率均在 99.7%~100.1%,3 个质量浓度的 RSD 值均小于 1.50%(表 4)。

最终测得经过优化设计的 20%恩诺沙星注射液中药物含量在98.0%~102.0%,稳定可靠。由此确定恩诺沙星注射液中药物含量的测定方法为 HPLC。

表 3 恩诺沙星含量测定的精密度试验结果
Table 3 Precision measurement of enrafloxacin

进样次数 Number of samples	峰面积 Peak area	平均峰面积 The average peak area	RSD 值/% RSD values
1	7 236 691	7 233 515.7	0.03
2	7 234 520		
3	7 231 232		
4	7 233 017		
5	7 234 152		
6	7 231 482		

表 4 恩诺沙星含量测定的回收率试验结果
Table 4 Determination of recovery rate of enrafloxacin

序号 Serial number	药物质量浓度/(mg·mL ⁻¹) Drug concentration	回收率/% Recovery rate	RSD 值/% RSD values
1	0.04	100.1	0.52
2	0.05	99.7	0.50
3	0.06	100.1	0.54

2.2 20%恩诺沙星注射液的稳定性试验

20%恩诺沙星注射液温度加速试验、光加速试验和放置时间试验结果见表 5~7。20%恩诺沙星注射液 3 个稳定性试验结果(表 5~7)表明,20%恩诺沙星注射液试制品外观性状均为淡黄色,澄清,pH 值 9.5~10.5,含量 98.0%~102.0%,均符合 2010 年版兽药典规定,产品的质量是稳定可控的,有效期可暂定为 2 年。

表 5 20%恩诺沙星注射液温度加速试验结果
Table 5 Results of accelerated test on 20% enrofloxacin injection temperature

批号 Batch number	时间/月 Time	外观性状 Character	澄明度 Clarity	pH	恩诺沙星含量/% Content of enrofloxacin
20120801	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	100.5
	1	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	100.1
	2	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.7	99.6
	3	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	99.9
	4	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	101.1
	5	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	101.2
	6	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	100.3
20120802	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	100.5
	1	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	100.1
	2	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.7	99.6
	3	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	99.9
	4	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	101.1
	5	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	101.0
	6	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	100.3
20120803	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.1	98.9
	1	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.9	100.6
	2	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	101.5
	3	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.4	99.9
	4	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	101.4
	5	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.8	101.0
	6	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	100.2

表 6 20%恩诺沙星注射液光加速试验结果

Table 6 Accelerated test results of 20% enrofloxacin injection

批号 Batch number	时间/d Time	外观性状 Character	澄明度 Clarity	pH	恩诺沙星含量/% Content of enrofloxacin
20120801	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	101.2
	5	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.4	100.9
	10	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	101.4
20120802	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	100.5
	5	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	98.9
	10	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.4	99.7
20120803	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.8	98.8
	5	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	100.4
	10	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	101.2

表 7 20%恩诺沙星注射液放置时间试验结果

Table 7 Long-term test results of 20% enrofloxacin injection

批号 Batch number	时间/月 Time	外观性状 Character	澄明度 Clarity	pH	恩诺沙星含量/% Content of enrofloxacin
20120801	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	100.8
	3	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	99.6
	6	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.9	101.1
	9	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	100.4
	12	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	99.4
	18	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	100.4
	24	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	100.7
20120802	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	101.2
	3	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	100.5
	6	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.4	100.2
	9	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	98.6
	12	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.4	99.3
	18	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.2	100.8
	24	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	9.9	99.5
20120803	0	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.1	101.4
	3	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	101.1
	6	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.4	100.8
	9	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	100.3
	12	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	99.7
	18	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.3	100.7
	24	淡黄色 Light yellow	澄清 Clarification	10.0	100.9

3 结论与讨论

恩诺沙星在氢氧化钠碱性溶液中可溶^[11],直接用氢氧化钠调节 pH 值达到 11.5 以上时,恩诺沙星高浓度溶液表现较为稳定,但是由于 pH 值过高,刺激性大,注射时可造成剧烈疼痛,影响使用。本研究经过正交试验设计优化,选取了最佳混合溶剂的配比,利用葡甲胺的助溶作用^[12],使葡甲胺(N-甲基-D-葡糖胺)与恩诺沙星成盐,既促进了恩诺沙星的溶解还减少了氢氧化钠的使用量,降低了该注射液的 pH 值。

20%恩诺沙星注射液中葡甲胺与恩诺沙星成盐形成的助溶作用,高分子物质聚乙二醇 400 具有的

分散性促溶作用^[13],以及适宜的 pH 范围,共同作用使得恩诺沙星溶液稳定可控。稳定性试验结果也表明,该处方和制备工艺合理、可控,质量稳定,20%恩诺沙星注射液有效期可暂定为 2 年。

用葡甲胺和聚乙二醇 400 助溶,减少了氢氧化钠的用量,降低了该制剂的 pH 值,减轻了强碱性对皮肤、黏膜、组织的刺激性,聚乙二醇 400 具有一定的黏性,而黏性可进一步减缓对注射部位的刺激^[14-15],尤其对疼痛敏感的犬、禽、仔猪、犊牛、羔羊、宠物等小型动物也可使用。高浓度注射液也能满足批量治疗时连续注射的需求^[16],一次性注射的剂量小而注射数量多,符合目前群防群治的养殖实际。

[参考文献]

- [1] 朱模忠. 兽药手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 101-102.
Zhu M Z. Veterinary manual mode [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002: 101-102.
- [2] 周 帅, 胡琳琳, 房文红, 等. 恩诺沙星及其代谢产物环丙沙星在拟穴青蟹体内的药代动力学 [J]. 水产学报, 2011, 35(8): 1182-1190.
Zhou S, Hu L L, Fang W H, et al. Enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in the proposed crab hole pharmacokinetics *in vivo* [J]. Fisheries Sinica, 2011, 35(8): 1182-1190.
- [3] 任 瑾, 方正杰. 恩诺沙星缓释注射液的制备及其缓释性能评价 [J]. 中国科技信息, 2012(13): 130-131.
Ren J, Fang Z J. Preparation and sustained release properties enrofloxacin injection evaluation [J]. China Science and Technology Information, 2012(13): 130-131.
- [4] 吴海坤, 方炳虎, 时书宁, 等. 恩诺沙星混悬液的研制及其在鸡组织中的残留研究 [J]. 动物医学进展, 2010, 31(4): 47-52.
Wu H K, Fang B H, Shi S N, et al. Development and research of enrofloxacin suspension in chicken tissues [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2010, 31(4): 47-52.
- [5] 吴银宝, 廖新伟, 汪植三, 等. 兽药恩诺沙星的水解特性 [J]. 应用生态学报, 2006, 17(6): 1086-1090.
Wu Y B, Liao X D, Wang Z S, et al. Hydrolysis characteristics of enrofloxacin veterinary medicine [J]. Journal of Applied Ecology, 2006, 17(6): 1086-1090.
- [6] 蒋智钢, 施 飞. 恩诺沙星在鹅体内的药代动力学研究 [J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(9): 76-77, 79.
Jiang Z G, Shi F. Kinetics of enrofloxacin in goose pharmacokinetic [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2013, 49(9): 76-77, 79.
- [7] 刘小艳, 方炳虎, 袁照红, 等. 恩诺沙星混悬液对人工诱发鸡大肠杆菌病的疗效观察 [J]. 养禽与禽病防治, 2011(6): 10-11.
Liu X Y, Fang B H, Yuan Z H, et al. Enrofloxacin suspension of artificially induced colibacillosis observed effect chickens [J]. Poultry and Poultry Disease Control, 2011(6): 10-11.
- [8] 曾五和, 陈杖榴, 曾振灵, 等. 恩诺沙星混悬液在猪体内的药动学及生物利用度 [J]. 畜牧兽医学报, 2002, 33(1): 63-67.
Zeng W H, Chen Z L, Zen Z L, et al. Enrofloxacin suspension in pharmacokinetics and bioavailability of pigs [J]. Animal Husbandry and Veterinary Science, 2002, 33(1): 63-67.
- [9] Davis J L, Foster D M, Papich M G. Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin in calves [J]. Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 2007, 30(6): 564-571.
- [10] 中国药典委员会. 中华人民共和国兽药典: 2010 年版一部 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2011.
People's Republic of China Veterinary Pharmacopoeia Committee, People's Republic of China veterinary pharmacopoeia: 2010 edition of A [S]. Beijing: China Agriculture Press, 2011.
- [11] Bermingham E C, Papich M G, Vivrette S L. Pharmacokinetics of enrofloxacin administered intravenously and orally to foals [J]. American Journal of Veterinary Research, 2000, 61(6): 706-709.
- [12] 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全 [M]. 2 版. 成都: 四川科学技术出版社, 2006: 1302-1303.
Luo M S, Gao T H. Pharmacy accessories daquan [M]. 2nd ed. Chengdu: Sichuan Science and Technology Press, 2006: 1302-1303.
- [13] Basit A W, Podczek F, Newton J M, et al. Influence of polyethylene glycol 400 on the gastrointestinal absorption of ranitidine [J]. Pharmaceutical Research, 2002, 19(9): 1368-1374.
- [14] Valia K H, Chien Y W, Shinal E C. Long-term skin permeation kinetics of estradiol (I): effect of drug solubilizer-polyethylene glycol 400 [J]. Drug Development & Industrial Pharmacy, 2008, 10(7): 951-981.
- [15] Konda S G, Humne V T, Lokhe P D. Rapid and selective deallylation of allyl ethers and esters using iodine in polyethylene glycol-400 [J]. Green Chemistry, 2011, 13(9): 2354-2358.
- [16] Souza M J E, Bittencourt C F, Filho P D S E S. Microbiological assay for enrofloxacin injection [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 271(1/2): 287-291.